

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 85101081.9  
 22 Anmeldetag: 01.02.85

51 Int. Cl.: **C 12 M 1/02, C 12 M 1/12**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 12.11.86  
 Patentblatt 86/48

71 Anmelder: Märkl, Herbert Dr.-Ing.,  
 Karl-Valentin-Strasse 17, D-8047 Karlsfeld (DE)

72 Erfinder: Märkl, Herbert Dr.-Ing.,  
 Karl-Valentin-Strasse 17, D-8047 Karlsfeld (DE)

84 Benannte Vertragsstaaten: CH DE FR GB LI

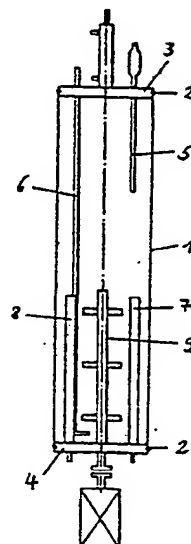
74 Vertreter: Schiller, Walter, Dr., Kanzlei Münich & Schiller  
 Willibaldstrasse 36, D-8000 München 21 (DE)

54 **Follenfermenter.**

57 Beschrieben wird ein Fermenter für die Anzucht von Mikroorganismen oder von Zell- bzw. Gewebekulturen. Der Fermenter besteht aus einem mit Stirnplatten (3, 4) verschlossenen Folienschlauch (1), so daß sich ein zylindrischer Raum bildet.

In die Stirnplatten sind bei Fermentern übliche Einbauten (5, 6, 7, 8), wie Rührwerke etc. eingesetzt.

Bei einer Weiterbildung der Erfindung ist dem Folienschlauch ein genau Stützmantel zugeordnet, der bei der «in-situ»-Sterilisation an den zylindrischen Schlauch anlegbar ist und damit den Schlauch stützt.



EP 0 200 792 A1

KANZLEI

MÜNICH & SCHILLER

0200792

DIPL-PHYSIKER

DR. WILHELM MÜNICH PATENTANWALT

DR. WALTER SCHILLER RECHTSANWALT

WILLIBALDSTR. 33 · D 8000 MÜNCHEN 21

TEL: 089/3808049 · TELEX: 328464 WMUEN D

UNSER ZEICHEN:

F 17/84 EUP

Dr.-Ing. Herbert Märkl

D-8047 Karlsfeld

---

## F o l i e n f e r m e n t e r

---

### Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf einen sterilisierbaren Fermenter für die Anzucht von Mikroorganismen oder von Zell- bzw. Gewebekulturen gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Derartige Fermenter werden üblicherweise aus Edelstahl hergestellt. Die Festigkeit des Behälters hat sich dabei nach den Sterilisationsbedingungen (Sattdampf Wasser 121°C, 1,2 bar Überdruck, 0,5 h) zu richten. Aus Sicherheitsgründen empfiehlt die DECHEMA-Betreibernorm ("Arbeitsmethoden für die Biotechnologie", November 1982) eine Auslegungstemperatur von 143°C und einen Auslegungsdruck von 4 bar. Die Innenflächen sind möglichst reinigungsfreundlich auszubilden und auf Korn 240 zu bearbeiten.

1 Für Laborzwecke werden auch sogenannte "Glasfermenter"  
(übliche Reaktorgrößen 2 bis 200 l) eingesetzt. Ein der-  
artiger Fermenter besteht aus einem serienmäßig erhältlichen  
5 Glasrohr (Fa. Schott, Quickfit) mit einem Boden und einem  
Deckel aus Edelstahl. Alle Antriebselemente, Meßinstrumente  
sowie Zu- und Abführleitungen werden durch diese Stahlteile  
geführt. Verglichen mit Ganzstahlfermentern haben Glas-  
fermenter den Vorteil der visuellen Beobachtungsmöglichkeit.  
10 Darüberhinaus können Glasfermenter auch für die Anzucht  
photosynthetischer Kulturen eingesetzt werden, da der  
Reaktorinhalt von außen leicht zu beleuchten ist. Nachteilig  
ist ein hohes Sicherheitsrisiko bei der "in situ"-Steri-  
lisation. (Unter "in situ"-Sterilisation versteht man eine  
15 Sterilisation des gefüllten Fermenters ohne Autoklaven.) Ein  
bei 121°C mit Innendruck belasteter Glasbehälter kann  
bereits bei geringfügigen Verletzungen des Glasmantels  
bersten. Die heute angebotenen Berstschutzmäntel, die für  
die Sterilisation verwendet werden, bieten aber keinen  
20 ausreichenden Schutz gegen freiwerdende Glassplitter sowie  
den Heißdampf (vgl.ACHEMA-Bericht "Biotechnologie",  
Chem.-Ing.Techn. 54 (1982) Nr. 12, S. 1132-1138, insb. S.  
1135).

25 Es wäre jedoch wünschenswert, über einen klar durchsichtigen  
Fermenter verfügen zu können, der die Verwendung genormter  
Meßsonden und anderer Einbauten, wie Rührorgane etc. zu-  
läßt, und der bei Bedarf "in situ" sterilisierbar ist.  
Darüberhinaus sollten der Fermenter leicht zu reinigen, und  
30 die volumenbezogenen Kosten möglichst gering sein.

Es sind zwar bereits Behälter für biologische Reaktionen etc  
vorgeschlagen worden, bei denen als Behältermaterial durch-  
sichtige Folien verwendet werden, diese "Behälter" sind je-  
35 doch keine Fermenter im eigentlichen Sinne, da sie weder den  
Einbau der im Bereich der Fermentationstechnik üblichen Meß-

1 sonden und anderer Funktionselemente zulassen, noch bei Bedarf "in situ" sterilisierbar sind:

5 Beispielsweise ist ein Behälter bekannt (vgl. "Algae Biomass", G. Sheleff and C.J. Soeder, Editors, 1980 Elsevier, North-Holland Biomedical Press, S. 307-313, insb. S. 308),  
10 der - wie Fig.1 zeigt - aus einem Folienschlauch (Polyethylen) mit einem Durchmesser von 30 cm und einer Länge von 1 bzw. 2 m besteht. Die Wandstärke des Folienschlauches beträgt 0,3 mm beim kleineren und 0,6 mm beim größeren  
15 Behälter (Doppelfolie). Der Folienschlauch ist durch Zusammendrücken längs einer geraden Linie verschlossen und wird an der oberen Verschlussklemme über ein Seil an der  
20 Raumdecke aufgehängt. Im jeweils oberen bzw. unteren Bereich des Kulturbedälters kann über einen eingeklebten Polyethylen-schlauch dem Behälterinnenraum wahlweise Flüssigkeit oder Gas zugeführt bzw. entnommen werden. Weitere  
25 Einbauten sind nicht vorgesehen. Die angegebenen Kulturbedälter dienen der nichtsterilen Anzucht photoautotropher Mikroalgen bzw. von Rädertierchen (rotifers). Dieser Folienschlauch hat aber den entscheidenden Nachteil, daß er nicht "in situ" sterilisierbar ist, da die Folie den dabei auftretenden Innendruck nicht aufnehmen kann. Die Anordnung  
30 kann deshalb nur für die Anzucht von mit rein anorganischer Nährlösung versorgten Algen herangezogen werden, bei denen eine Sterilisation nicht notwendig ist. Bei Pflanzenzellkulturen werden jedoch in der Regel organische Nährlösungsbestandteile eingesetzt. Die Sterilisation ist dann nicht zu umgehen. Wie bereits ausgeführt, besteht bei diesem  
bekannten Behälter keine Möglichkeit, die bei üblichen Fermentern vorgesehenen Einbauten, z.B. eine pH-Sonde, Rührorgane etc. unterzubringen.

35 Ferner ist aus der US-PS 40 27 427 ein Verfahren und eine Vorrichtung für die Produktion von Mikroorganismen bekannt.

1 Bei der Vorrichtung handelt es sich um einen Plastiksack,  
dessen einzige Öffnung durch eine gasdurchlässige,  
kreisförmige Filterscheibe verschlossen ist. Die Verbindung  
5 des auswechselbaren Filters mit der Plastikfolie wird durch  
eine kragenförmige Verschraubung bewerkstelligt. Diese  
Vorrichtung ist für die Produktion kleiner Mengen von  
Mikroorganismen vorgesehen. Die Installation der bei  
Fermentern üblichen Einbauten wie Meßsonden, Zu- und  
10 Abführleitungen sowie einer Gasverteilereinrichtung ist nicht  
vorstellbar. Die Vorrichtung kann im übrigen ebenfalls nicht  
"in-situ" sterilisiert werden.

Weiterhin ist durch die GB-PS 85 56 44 ein tonnenförmiger  
15 Behälter bekannt, der mit einer Plastikfolie ausgekleidet  
wird. Der die Auskleidung bildende Plastiksack ist mit einer  
verschraubbaren Öffnung versehen, durch die der Behälter  
gefüllt oder entleert werden kann.

20 Letztlich ist aus der CH-PS 527 105 ein stapelbarer  
Kunststoffbehälter mit einer Plastiksackeinlage bekannt,  
die einen verschließbaren Stutzen besitzt.

Die beiden zuletzt angesprochenen Druckschriften beschreiben  
25 also Plastiksäcke, deren Form durch einen äußeren Stütz-  
behälter vorgegeben wird. Die einen Fermenter betreffende  
Problematik, z.B. der Druckaufnahme während der Sterili-  
sation, wird darin nicht angesprochen.

30 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Fermenter  
anzugeben, der bei geringen Herstellkosten leicht zu  
reinigen ist, der die Verwendung genormter Meßsonden und  
anderer Einbauten wie Rührorgane etc. ermöglicht, und der  
gegebenenfalls "in situ" sterilisierbar ist.

35 Eine erfindungsgemäße Lösung dieser Aufgabe ist mit ihren

1 Weiterbildungen in den Ansprüchen gekennzeichnet.

5 Erfindungsgemäß bildet den zylindrischen Fermenter ein zwischen zwei Stirnplatten eingespannter Folienschlauch. Die den Boden und den Deckel des Fermenters bildenden Stirnplatten ermöglichen den Einbau von genormten Meßsonden, Rührorganen, Gaszuführungen, Heizschlangen etc.

10 Der erfindungsgemäße Fermenter hat durch die bislang bei sterilisierbaren Fermentern noch nicht in Betracht gezogene Verwendung eines Folienschlauches eine Reihe von Vorteilen:

15 Die Herstellkosten sind niedrig, da außer dem Folienschlauch nur die beiden Stirnplatten benötigt werden, die vergleichsweise einfach beispielsweise aus Edelstahl (Anspruch 16) oder auch aus einem Kunststoffmaterial hergestellt werden können.

20 Zur Reinigung des Fermenters müssen nur die beiden Stirnplatten gereinigt werden, die in einer normalen Laborspülmaschine gereinigt werden können, während der Folienschlauch durch einen neuen ersetzt wird. Die Kosten für einen neuen Folienschlauch liegen dabei unter den Reinigungskosten für  
25 die (aufwendige) Reinigung der Innenwände eines zylindrischen Glas- oder Edelstahlteils.

Bei Verwendung eines klar durchsichtigen Folienschlauches  
30 ist eine ungehinderte Beobachtung der biologischen Reaktionen sowie ein Einsatz des erfindungsgemäßen Fermenters für photosynthetische Reaktionen möglich. Gleichzeitig können jedoch auch die gleichen Stirnplatten mit einem undurchsichtigen Folienschlauch für einen Fermenter verwendet werden, in dem Experimente ausgeführt werden, bei denen Lichteinfall  
35 störend wäre.

1

Vor allem aber ist durch die in Anspruch 2 angegebene Weiterbildung des erfindungsgemäßen Fermenters eine gefahrlose  
5 "in situ-Sterilisation" des erfindungsgemäßen Fermenters  
möglich: Der Folienschlauch legt sich bei Überdruck im Inneren des Fermenters dicht an den angepaßten Stützmantel an, so daß der Fermenter trotz Verwendung eines Folienschlauches einen Überdruck entsprechend der DECHEMA-Betreibernorm aufnehmen kann. Aber selbst dann, wenn der Folienschlauch einmal  
10 bei der Sterilisation reißen sollte, besteht keine Gefahr, da keine Glassplitter "umherfliegen" können.

Ein Fermenter, wie er in den Ansprüchen 1 und 2 (für alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der BR Deutschland) beansprucht  
15 ist, ist auch in der älteren, nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung P 33 28 712.0 beschrieben.

20 In den Ansprüchen 3 bis 5 sind vorteilhafte Ausbildungen des Stützmantels gekennzeichnet.

Die Verbindung des Folienschlauches mit den Deckel und Boden des Fermenters bildenden Stirnplatten kann praktisch beliebig erfolgen; bevorzugte Ausbildungen der Verbindung  
25 sind in den Ansprüchen 6 bis 9 gekennzeichnet. Dabei hat insbesondere die Ausbildung gemäß Fig.6 den Vorteil, daß der Zusammenbau des Fermenters auch dann einfach ist, wenn in dem Fermenter mit weiteren Folienschläuchen weitere Räume abgeteilt sind (Ansprüche 10 und 11). Die Überwurfplatte des  
30 innersten Folienschlauches stellt den "Deckel" für den innersten Folienschlauch umgebenden Folienschlauch usw. dar.

Eine weitere überraschende Eigenschaft des erfindungsgemäßen Folienfermenters ist in Anspruch 13 gekennzeichnet: Trotz  
35 des scheinbar labilen Aufbaus mit einer die Zylindermantel-

- 1 fläche bildenden Folie kann ohne weiteres mit hoher Drehzahl von über 3000 U/min gerührt werden.
- 5 Die Aufteilung der einzelnen Einbauten auf die obere und untere Stirnplatte kann natürlich entsprechend dem jeweiligen Einsatzzweck erfolgen, wobei in Anspruch 14 eine standardmäßige Aufteilung gekennzeichnet ist.
- 10 In den Ansprüchen 15 und 16 sind bevorzugte Materialien für die Stirnplatten und den Folienschlauch gekennzeichnet.

15 Der erfindungsgemäße Folienfermenter kann - wie in Anspruch 17 beansprucht - auch in ein Reaktionsgefäß aus Stahl eingebaut werden, und dazu dienen, in diesem Reaktionsgefäß einen oder mehrere Reaktionsräume abzuteilen. Dabei können natürlich auch als Wand für einen oder mehrere Reaktionsräume semipermeable Folienschläuche verwendet werden.

20

25

30

35



- 1 Die Erfindung wird nachstehend anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf die Zeichnung näher beschrieben, in der zeigen:
- 5 Fig. 2 einen erfindungsgemäßen Folienfermenter im Schnitt,  
Fig. 3 den zugehörigen Stützmantel,  
Fig. 4 ein erstes Ausführungsbeispiel für eine Stirnplatte,  
Fig. 5 ein zweites Ausführungsbeispiel für eine Stirnplatte  
Fig. 6 ein Ausführungsbeispiel für einen Stützmantel,  
10 Fig. 7 ein Ausführungsbeispiel eines Fermenters, in dem mit einem weiteren Folienschlauch ein Bereich abgeteilt ist,  
Fig. 8 ein Ausführungsbeispiel für einen Fermenter, in dem eine Reihe von Reaktionsräumen abgeteilt sind, und  
15 Fig. 9 eine Kombination eines erfindungsgemäßen Folienfermenters mit einem Stahlgefäß.

Fig. 2 zeigt einen erfindungsgemäßen zylinderförmigen Fermenter. Den Zylindermantel bildet ein Folienschlauch 1, der mit Hilfe elastischer Gummiringe bzw. O-Ringe 2 mit Stirnplatten 3 und 4 fest verbunden ist.

Der Folienschlauch kann aus einem Polyamid-Material und die O-Ringe aus Viton bestehen, während die Stirnplatten bei den folgenden Ausführungsbeispielen ein Stahl-Boden 4 bzw. ein Stahl-Deckel 3 sein können.

In der oberen Platte 3 können Meßsonden, wie pH-Sonden, Redox-Sonden,  $pO_2$ -Sonden, Turbidostatsonden 5, die Animpfstutzen, pH-Regulationsstutzen, Abluftkühler, eine Zufuhreinrichtung 6 für die Begasung und eventuell ein Überdruckventil untergebracht sein. Die untere Stirnplatte, d.h. der Boden 4 kann eine Kühleinrichtung 7, eine Heizeinrichtung 8, Temperaturmeßfühler, ein Ablassventil und, wenn notwendig,

1 ein Probeentnahmeventil enthalten. Zu den Einbauten, die in  
einer der Stirnplatten vorgesehen werden können, zählen  
beispielsweise auch Gasverteilereinrichtungen, Einsteckrohre  
5 Stromstörer und ein Rührwerk 9.

Der erfindungsgemäße Fermenter kann beispielsweise mit der  
oberen Stirnplatte an der Raumdecke aufgehängt werden. Fer-  
ner kann der erfindungsgemäße Fermenter mit der oberen und  
10 der unteren Stirnplatte in einem Gestell etc. eingespannt  
werden. Bei dieser Aufhängung kann an einer Stirnplatte,  
vorzugsweise an der oberen Stirnplatte eine Verschiebemög-  
lichkeit vorgesehen werden, die als Spannvorrichtung für den  
Folienschlauch dient.

15 Der auf diese Weise gebildete Folienschlauch-Fermenter  
stellt ein exakt zylinderförmiges Gebilde dar, das bei der  
Sterilisation mit Hilfe eines Stützmantels 6 (Fig. 3)  
gestützt wird.

20 Vorteilhafterweise wird, wie bereits ausgeführt, als Folienschlauch eine durchsichtige (in Sonderfällen auch eine undurchsichtige) Polyamidfolie mit einer Schmelztemperatur zwischen 170 und 220°C verwendet. Die Foliendicke kann bei-  
25 spielsweise nach der folgenden Auslegungsgleichung bestimmt werden, die für den (hinsichtlich der Auslegung ungünstigeren) Fall berechnet worden ist, daß der Fermenter mit der oberen Stirnplatte aufgehängt ist, daß also keine Abstützung der unteren Stirnplatte existiert, die Kräfte aufnehmen kann:

30

$$S = 0.43 * H * D * \rho * g * F / \sigma_v$$

Hierbei bedeuten:

35 S: Wandstärke des Folienschlauchs  
H: Höhe des Fermenters

- 1 D: Durchmesser des Fermenters  
g: Dichte des Fermenterinhalts,  
g: Erdbeschleunigung  
5  $\delta_v$ : Zerreißspannung der Folie  
F: Sicherheitsfaktor

Mit dieser Auslegungsgleichung erhält man beispielsweise für einen Fermenter mit einer Höhe von 2m, einem Durchmesser von 200 mm, einem Inhalt mit einer Dichte von  $1000 \text{ kg/m}^3$  und einem Sicherheitsfaktor von 5 eine Wandstärke von ca. 0.2 mm, also eine handelsübliche Foliendicke!

Die Instrumentierung kann wie bei Glasfermentern durchgeführt werden. Der Fermenter kann beispielsweise auch als Blasensäule oder als Schlaufenreaktor betrieben werden.

Die Sterilisation erfolgt in der Regel mit Hilfe des ohnehin in jedem Fermenter eingebauten Temperaturregelsystems. Voraussetzung ist, daß die eingesetzten Heizelemente entsprechend stark ausgelegt sind, um ein Hochheizen des Fermenterinhaltes auf  $121^\circ\text{C}$  in einem Zeitraum von etwa 30 Minuten zu ermöglichen. Die Sterilisationstemperatur von  $121^\circ\text{C}$  wird über einen Zeitraum von 30 Minuten gehalten. Anschließend wird der Fermenterinhalt auf Betriebsbedingungen abgekühlt. Es ist hierbei nützlich, wenn im unteren Deckel (Boden) des Fermenters eine Kühlmöglichkeit vorgesehen ist. Steht kein Temperaturregler zur Verfügung, so genügt auch eine Heizeinrichtung in Verbindung mit einem am oberen Deckel angebrachten Sicherheitsventil, das auf einen Überdruck von 1,2 bar eingestellt ist (Dampfkochtopfprinzip).

Folienfermenter können auch als Laborreaktoren eingesetzt werden, da sie ähnlich wie Glasreaktoren den Vorteil einer durchsichtigen Außenwand haben. Besonders günstig ist jedoch wegen der geringen volumenbezogenen Fermenterkosten der

1 Einsatz in der technischen Produktion.

Fig. 4 zeigt ein erstes Ausführungsbeispiel für eine Stirnplatte 3 bzw. 4. Die Stirnplatte besteht aus einem Deckel 11 und einem Haltering 12. Der Haltering 12 weist an seiner Innenseite einen Vorsprung 13 auf, der in eine komplementäre Ausnehmung 14 des Deckels 11 eingreift. An der inneren Mantelfläche des Halterings 12 ist eine ringförmige Nut 15 vorgesehen, in der der O-Ring 2 eingesetzt ist. Um den Haltering 12 ohne Beschädigung des O-Rings 2 auf den Deckel 11 aufsetzen zu können, weist dieser an seiner Oberseite eine Abschrägung 16 auf, die bei dem gezeigten Ausführungsbeispiel ca. 12% beträgt.

15 Mit der in Fig. 4 dargestellten Stirnplatte 3 bzw. 4 wird der erfindungsgemäße Fermenter wie folgt montiert:

Zunächst wird der Folienschlauch 1 auf den Deckel 11 aufgezogen und genau positioniert. Der Folienschlauch wird hierbei um ca. 4% gegenüber dem Nenndurchmesser des unbelasteten Schlauchs überdehnt. Dabei wird die Folie an einer am Fermenterdeckel 11 vorgesehenen Schnittkante 17 abgeschnitten. Anschließend wird der Haltering 12 mitsamt dem O-Ring 2 über den Deckel 11 geschoben. Aufgrund der aufgebrachten Vorspannung verschiebt sich die Folie bei der Montage nicht. Der Haltering 12 wird am Deckel 11 mit vier Schrauben, von denen in Fig. 4 nur die Achse 18 einer Schraube schematisch dargestellt ist, befestigt.

30 Die Nut 15, die den O-Ring 2 aufnimmt, ist derart ausgeführt, daß der O-Ring 2 während der Montage derart verformt wird, daß sich der Durchmesser des Rings mit zunächst kreisförmigem Querschnitt in einer Richtung um ca. 12,5% verkleinert. Hierdurch wird die Folie 1 an den Deckel 11 ange-  
35 drückt, wodurch der Folienschlauch in axialer Richtung ge-

1 halten wird.

Die durch die erfindungsgemäß angegebene Folienhalterung  
5 aufgebrachtten Haltekräfte sind unerwartet hoch: Bei einem  
Polyamid-Folienschlauch mit einem Durchmesser von 100 mm und  
einer Wandstärke von 0,02 mm, der in eine Halterung gemäß  
Fig. 4 aus Aluminium mit einem O-Ring aus Perbunan mit einem  
10 Querschnittsdurchmesser von 4 mm derart eingespannt war, daß  
ein Abschnitt von 9 mm Länge des Folienschlauches innerhalb  
der Halterung zu liegen kam, lagen die Haltekräfte über der  
Zugkraft von 50 kp, bei der die Folie etwa 20 cm von der  
Halterung entfernt abriß.

15 Fig. 5 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel für eine  
Stirnplatte.

Die Stirnplatte weist einen Deckel 32 und einen Haltering 33  
auf, der in eine ringförmige Umfangsausnehmung des Deckels  
32 einsetzbar und in der Ausnehmung mit Schrauben befestig-  
20 bar ist, von denen in Fig. 5 nur die Achse 34 einer Schraube  
schematisch dargestellt ist. In der Umfangsfläche des  
Deckels 32 befinden sich zwei Nuten, in die O-Ringe 35 und  
36 eingesetzt sind.

25 Die eigentliche Abdichtung erfolgt am O-Ring 36, da aufgrund  
der Kräfte, die durch den hydrostatischen Druck im Reak-  
tionsraum in die Folie eingeleitet werden, bzw. aufgrund des  
Gewichts des gefüllten Folienfermenters bei aufgehängtem  
Fermenter die Folie 1 an den O-Ring angedrückt wird. Der  
30 O-Ring 35 wird durch den Haltering 33 auf den O-Ring 36  
gedrückt. Hierdurch wird die dazwischenliegende Folie 1  
festgehalten. Der Außendurchmesser des O-Ringes 36 sollte  
etwas größer sein als der Innendurchmesser des Folienschlauches 1 (im Ausführungsbeispiel ist der Innendurch-  
35 messer des Folienschlauches 200 mm, der Außendurchmesser des

1 O-Ringes 205 mm). Auf diese Weise wird der Folienschlauch beim Einbau etwas gedehnt und eine Faltenbildung der Folien an der Dichtfläche zuverlässig verhindert.

5 Der Stützmantel für die "in situ"-Sterilisation ist in Fig. 6 vergrößert gezeigt. Bei der "in situ"-Sterilisation tritt im Inneren des Folienfermenters ein Überdruck von ca. 1,2 bar auf. Deswegen muß während der Sterilisation die Folie 10 abgestützt werden.

Der Stützmantel besteht aus zwei Halbschalen 41, die durch Paßstifte 44 zu einem exakten Zylinderrohr zusammengefügt werden können, so daß sie die Folie 45 eng umschließen. Die 15 beiden Halbschalen 41 können miteinander verschraubt oder durch Halteringe zusammengehalten werden. In diesem Falle werden die Halteringe 42 mit jeweils 6 am Umfang verteilten Schrauben 43 zusammengehalten. Die in axialer Richtung auf die Deckel 40 wirkende Kraft wird durch einen Vorsprung 46 20 des Stützmantels aufgefangen. Ein zu Testzwecken ausgeführter Stahlstützmantel hat z.B. eine Gesamtlänge von 0,6m, einen Innendurchmesser von 205 mm für einen Folienschlauch-Durchmesser von 200 mm. Insgesamt sind 4 Halteringe 42 angebracht.

25 Fig. 7 zeigt ein Ausführungsbeispiel eines Fermenters, in dem mit einem weiteren Folienschlauch ein Bereich abgeteilt ist. Insbesondere mit der Halterung für den Folienschlauch gemäß Fig. 4 ist es möglich, Reaktionssysteme aufzubauen, 30 die mehrere - bevorzugt konzentrisch angeordnete - Folienschläuche enthalten. In Fig. 7 sind zwei konzentrisch angeordnete Folienschläuche 1 und 52 dargestellt. Die Anordnung besteht aus zwei zentralen kreisrunden Deckeln 53, zwei ringförmigen Deckeln 54, die gleichzeitig am Innendurchmesser als Haltering ausgebildet sind, und zwei außenliegenden 35 Halteringen 55.

1

Eine Vorrichtung der beschriebenen Art kann beispielsweise für die Anzucht tierischer Zellkulturen Verwendung finden. Hierbei kann sich die empfindliche Zellkultur im Raum 56, die mit Nährmedium und Sauerstoff angereicherte Lösung im Raum 57 befinden. Eine Versorgung des Raums 56 mit Nährstoffen sowie eine Entsorgung der anfallenden Stoffwechselprodukte kann über die Folie 51 realisiert werden, wenn diese als semipermeable Membran ausgeführt wird. Solche durchlässigen Folienschlauchmembrane stehen serienmäßig mit verschiedenen Schlauchdurchmessern und einer typischen Wandstärke von 0,02 mm zur Verfügung und werden beispielsweise von der Fa. Enka angeboten. Der entscheidende Vorteil dieser Anordnung besteht darin, daß die Begasung, Thermostatisierung und Nährstoffeinleitung im Außenraum 57 bewerkstelligt werden kann. Auf diese Weise wird es möglich, die hochempfindlichen Zellkulturen von den damit verbundenen mechanischen Belastungen, Temperaturgradienten sowie den auftretenden Konzentrationsgradienten zu entlasten.

Fig. 8 zeigt einen Längsschnitt durch einen erfindungsgemäßen Foliengermenter, bei dem mehrere bevorzugt semipermeable Folienschläuche nebeneinander angeordnet werden können. Die äußere Begrenzungswand des Reaktionsraums wird wiederum von einer undurchlässigen Folie 1 gebildet. In dem Reaktionsraum sind mehrere Folienschläuche 52 nebeneinander angeordnet, die Räume beispielsweise für empfindliche Organismen abteilen. Das Versorgungsmedium befindet sich wieder im Außenraum 57. Stellvertretend für eine Vielzahl von möglichen Einbauten ist in Fig. 8 ein Rührwerk 9 dargestellt.

Fig. 9 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel für einen erfindungsgemäßen Fermenter, dessen Aufbau ähnlich dem in Fig. 8 gezeigten ist. Der äußere Folienschlauch 1 ist jedoch durch einen Stahltopf 60 mit einem Stahldeckel 61 ersetzt,

1 der gleichzeitig einer stabilen Positionierung der einzelnen  
Folienschläuche 52 dient.

5 Bei den in den Figuren 8 und 9 gezeigten Ausführungsbeispielen sind die einzelnen Folien in den Deckeln gemäß dem in Verbindung mit Fig. 4 gezeigten Ausführungsbeispiel gehalten.

10

15

20

25

30

35



1

## P a t e n t a n s p r ü c h e

- 5 1. Sterilisierbarer Fermenter für die Anzucht von Mikroorganismen oder von Zell- bzw. Gewebekulturen in einem zylindrischen Reaktionsraum  
dadurch gekennzeichnet, daß den zylindrischen Reaktionsraum  
ein zwischen zwei Stirnplatten (3,4) eingespannter Folienschlauch (1) bildet, und daß die Stirnplatten (3,4) gegebenenfalls vorgesehene Einbauten (5,6,7,8) halten.
2. Fermenter nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß an den Folienschlauch (1) bei  
15 der "in situ"-Sterilisation ein zylindrischer Stützmantel (10) anlegbar ist.
3. Fermenter nach Anspruch 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß der den Folienschlauch (1) bei  
20 einer Sterilisation stabilisierende Stützmantel (10) aus zwei Halbschalen (41) besteht, die miteinander verbindbar sind.
4. Fermenter nach Anspruch 3,  
25 dadurch gekennzeichnet, daß die Halbschalen (41) miteinander verschraubt sind.
5. Fermenter nach Anspruch 3,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Halbschalen (41) durch Hal-  
30 teringe (42) mit Schrauben (43) zusammengehalten sind.
6. Fermenter nach einem der Ansprüche 1 bis 5,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Stirnplatten (3,4) aus einem kreisrunden Deckel (11), über den der Folienschlauch (1)  
35 gezogen und dessen größter Außendurchmesser etwas größer als

1 der Innendurchmesser des Folienschlauches (1) ist, und einer  
Überwurfplatte (11) mit einer zumindest teilweise zylindrischen Ausnehmung bestehen, deren Durchmesser etwas größer  
5 als der Durchmesser des Folienschlauches (1) ist, und in  
deren Mantelfläche ein O-Ring (2) eingelegt ist.

7. Fermenter nach Anspruch 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß der kreisrunde Deckel (11) im  
10 oberen Teil (16) seiner Mantelfläche abgeschrägt ist.

8. Fermenter nach einem der Ansprüche 1 bis 5,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Stirnplatten (3,4) zylindrische Platten (32) sind, in deren Mantelfläche eine Aus-  
15 sparung zur Aufnahme von zwei elastischen Ringen (35,36)  
vorgesehen sind, die übereinander liegen und zwischen sich  
unter Einwirkung eines andrückbaren Halterings (33) den  
Folienschlauch (1) dicht mit den Stirnplatten verbinden.

9. Fermenter nach Anspruch 8,  
20 dadurch gekennzeichnet, daß der Außendurchmesser des den  
Folienschlauch (1) unmittelbar spannenden elastischen Ringes (36) etwas größer ist als der Innendurchmesser des  
Folienschlauchs (1).

25 10. Fermenter nach einem der Ansprüche 1 bis 9,  
dadurch gekennzeichnet, daß in dem Reaktionsraum (57) axial  
oder außeraxial mittels mindestens eines weiteren Folienschlauchs (52), der axial oder außeraxial zu dem ersten  
Folienschlauch (1) angeordnet ist, mindestens ein weiterer  
30 zylindrischer Raum (56) abgetrennt ist.

11. Fermenter nach Anspruch 10,  
dadurch gekennzeichnet, daß eine in einem Deckel vorgesehene  
Verbindungsleitung den Reaktionsraum (57) und den weiteren  
35 zylindrischen Raum (56) miteinander verbindet.

1

12. Fermenter nach Anspruch 10 oder 11,  
dadurch gekennzeichnet, daß der weitere Folienschlauch (52)  
5 eine semipermeable Membran ist.

13. Fermenter nach einem der Ansprüche 1 bis 12,  
dadurch gekennzeichnet, daß in dem Reaktionsraum ein Rühr-  
organ (9) vorgesehen ist.

10

14. Fermenter nach einem der Ansprüche 1 bis 13,  
dadurch gekennzeichnet, daß die obere Stirnplatte (83) mit  
Meßsonden, Animpfstutzen, pH-Regulationsstutzen, Zufuhrein-  
richtung für die Begasung, Abluftkühler und gegebenenfalls  
15 mit einem Überdruckventil und die untere Stirnplatte mit  
einer Kühleinrichtung (8), einer Heizeinrichtung (7),  
Temperaturmeßfühler, einem Ablassventil, ggf. einem Probeent-  
nahmeventil und einem Einsteckrohr ausgestattet ist.

20

15. Fermenter nach einem der Ansprüche 1 bis 14,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Folienschlauch (1) aus einem  
Polyamid besteht.

25

16. Fermenter nach einem der Ansprüche 1 bis 15,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Deckel (3, 4) aus Edelstahl  
bestehen.

30

17. Fermenter nach einem der Ansprüche 1 bis 16,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Fermenter in einem Reak-  
tionsraum (60) aus Stahl eingebaut ist.

1/6

0200792

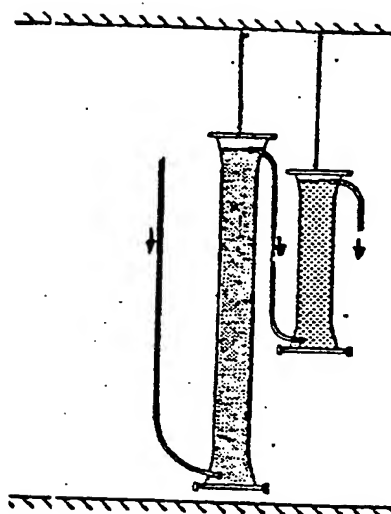


Fig. 1

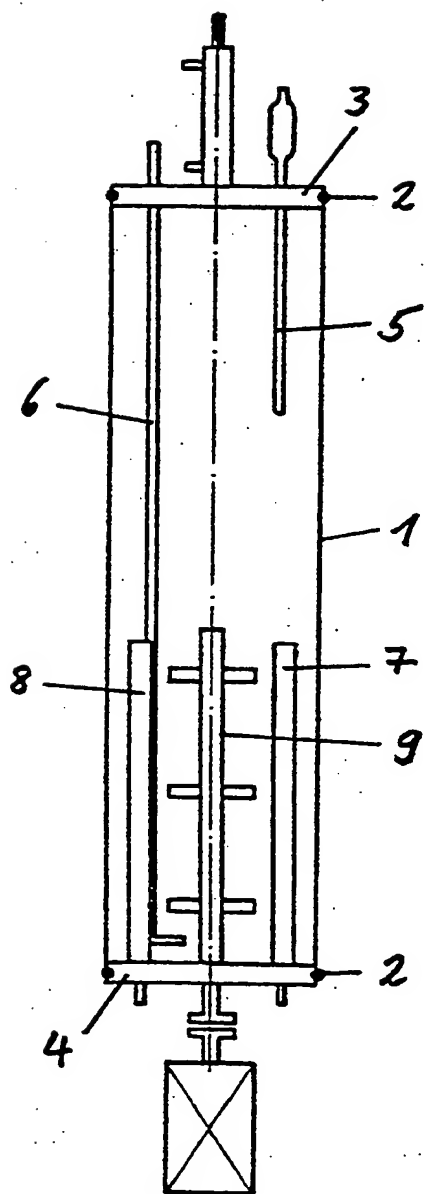


Fig. 2

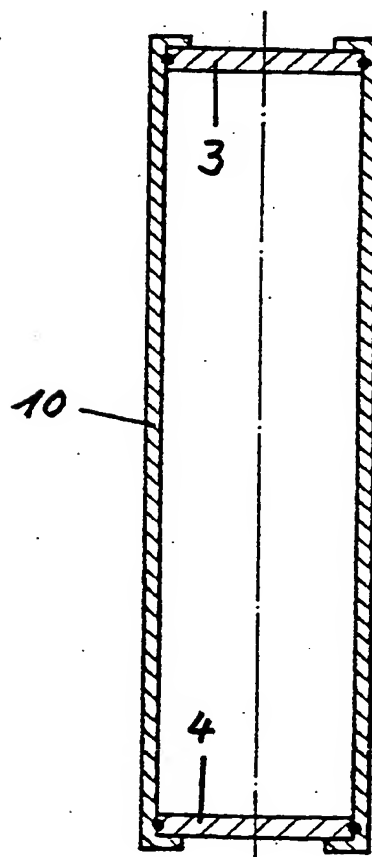


Fig. 3



0200792

3,4

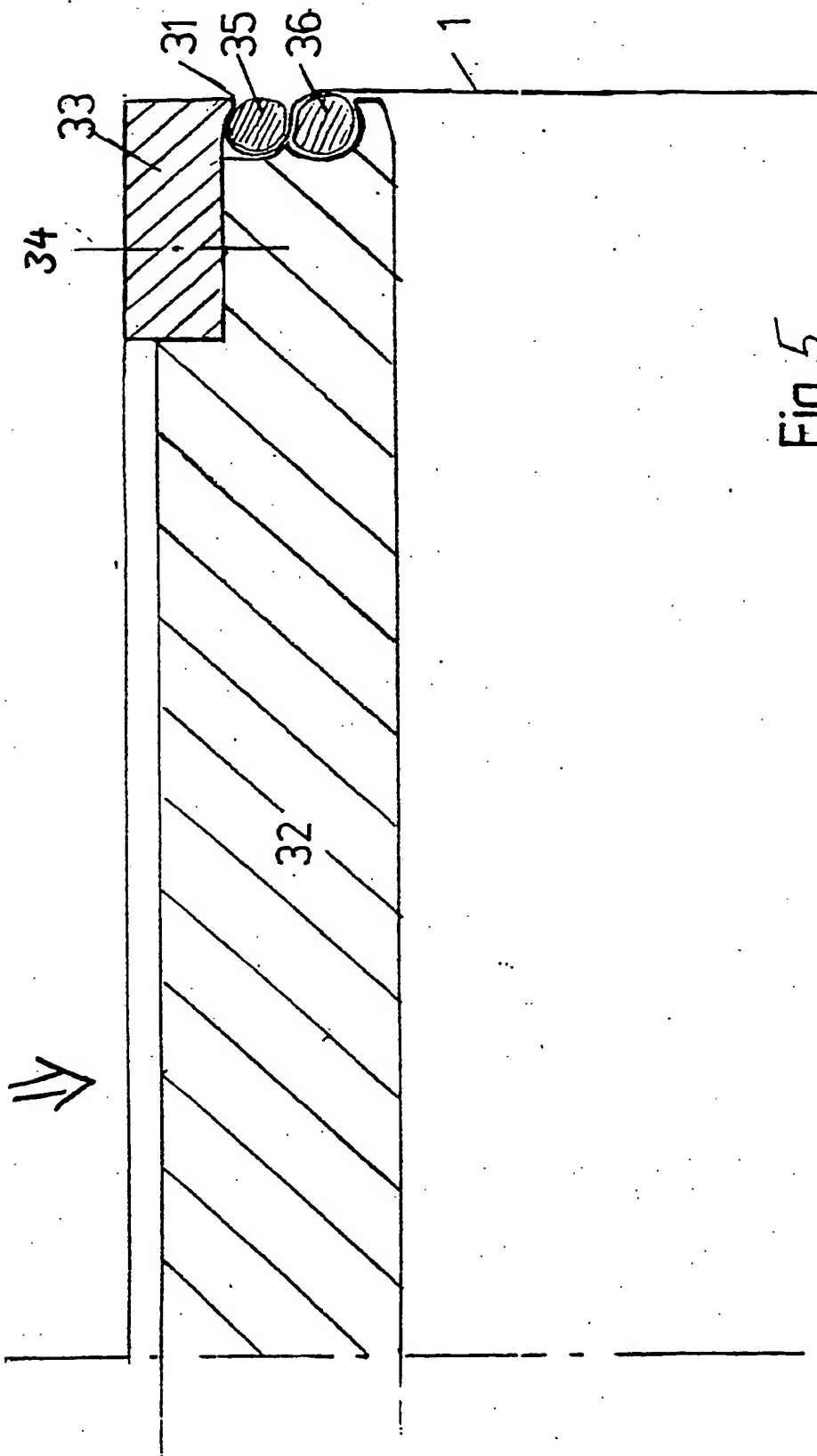


Fig. 5

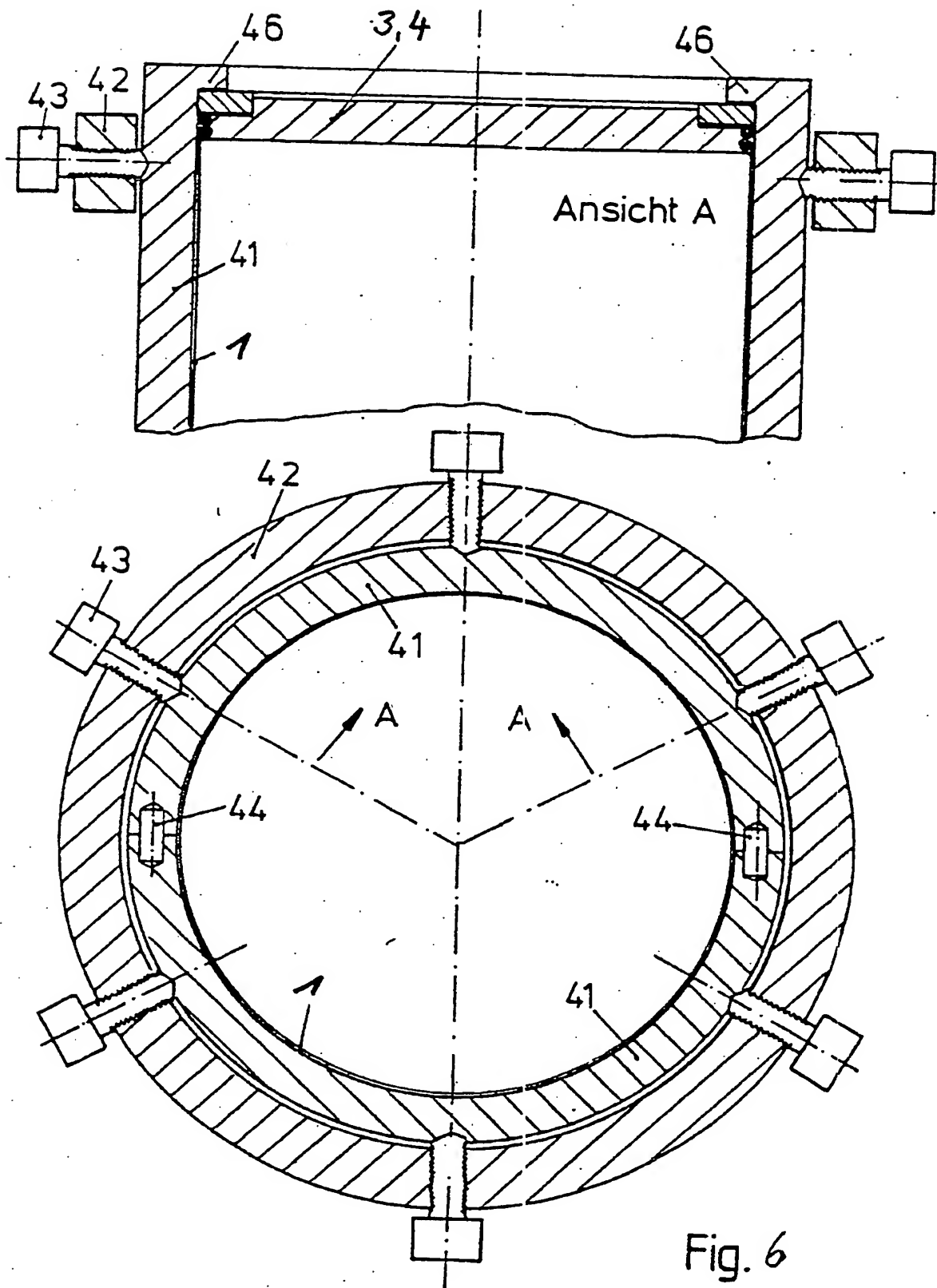


Fig. 6

5/6

0200792

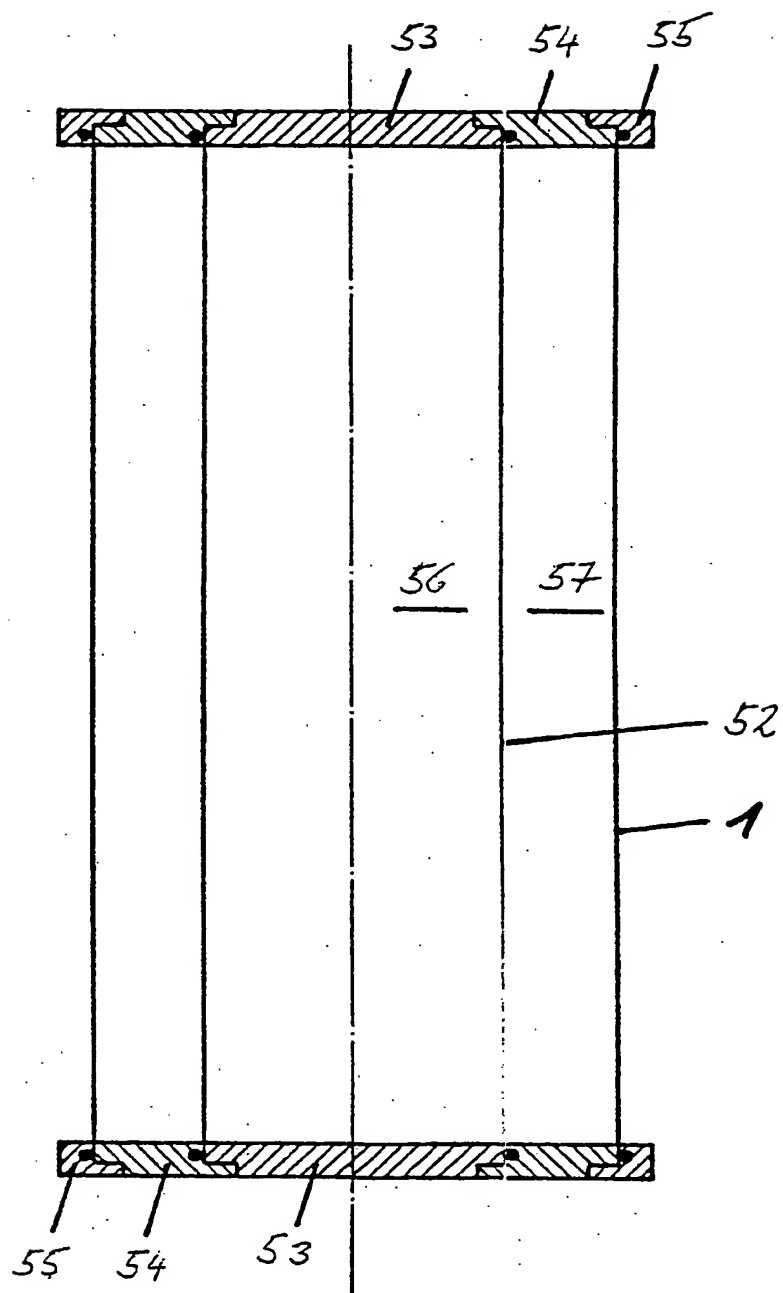


Fig. 7



0200792

c/6

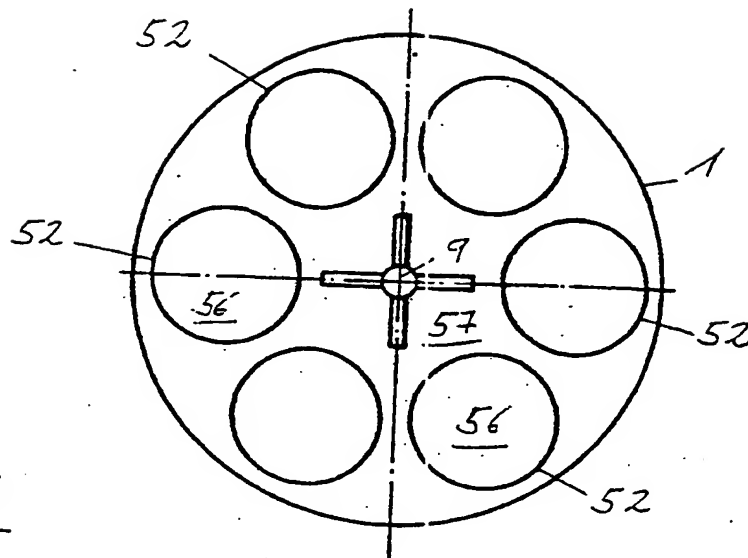


Fig. 8

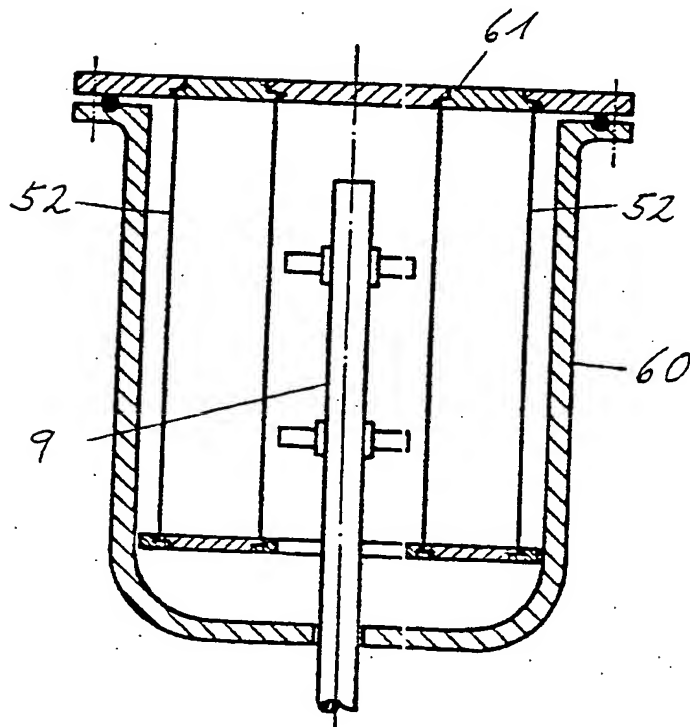


Fig. 9



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0200792

Nummer der Anmeldung

EP 85 10 1081

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE:																	
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)														
A	US-A-3 796 639 (RUZZO) * Ansprüche 1,5; Spalte 4, Zeilen 33-34; Figuren 1-3 *	1	C 12 M 1/02 C 12 M 1/12														
D,A	GB-A- 855 644 (NEW MERTON BOARD MILLS) * Anspruch 1; Figuren 1,4 *	1															
A	US-A-4 296 205 (VERMA) * Anspruch 1; Figur 1; Spalte 3, Zeilen 1-4 *	1															
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)														
			C 12 M														
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.																	
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 30-09-1985	Prüfer VAN MOER A.M.J.														
<table border="0"><tr><td>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</td><td>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</td></tr><tr><td>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</td><td>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</td><td>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>A : technologischer Hintergrund</td><td></td></tr><tr><td>O : nichtschriftliche Offenbarung</td><td></td></tr><tr><td>P : Zwischenliteratur</td><td>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</td></tr><tr><td>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</td><td></td></tr></table>				KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN	E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	A : technologischer Hintergrund		O : nichtschriftliche Offenbarung		P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN	E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist																
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument																
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument																
A : technologischer Hintergrund																	
O : nichtschriftliche Offenbarung																	
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument																
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze																	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**